

氏名	谷 宗 英
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4114 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者
学 位 論 文 名	GTP結合蛋白Go $\alpha$ サブユニットの遺伝子変異と精神分裂病との相関研究
論文審査委員	主 査 教 授 切池 信夫      副主査 教 授 森 啓 副主査 教 授 山野 恒一

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】精神分裂病の病因として、ドーパミン過剰だけでなく、セカンドメッセンジャーに関連したシグナル伝達系の機能異常も提唱されている。Go $\alpha$ はGTP結合蛋白（G蛋白）の $\alpha$ サブユニットファミリーの1つであり、主に中枢神経系に発現しており、ドーパミンD2受容体を含むいくつかの神経伝達物質の受容体に共役している。今回の研究で、Go $\alpha$ 遺伝子変異が精神分裂病の病因に関与していると仮説をたて検討した。

【対象】Diagnostic statistical manual of mental disorder,4th edition(DSM-IV)の精神分裂病の診断基準を満たした150名の患者と150名の健常対照者について調べた。大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得て、被験者にはあらかじめ本研究について所定の同意書に基づいて説明し、文書による同意を得た。

【方法】Single strand conformational polymorphism(SSCP)法を用いて、Go $\alpha$ 遺伝子のコーディング領域の遺伝子変異について検索し、精神分裂病とこれらの遺伝子変異との相関について調べた。

【結果】1つのミスセンス変異、エクソン4のATG→ACG(Met129→Thr129)、と2つのサイレント変異が精神分裂病患者で見つかった。Met/Thrのヘテロ型の割合は、患者群では6.7%（150名中10名）、対照群では1.3%（150名中2名）であり、両群ともにThr/Thrのホモ型はなかった。サイレント変異と精神分裂病とは相関が見られなかったが、ミスセンス変異については、遺伝子型( $P=0.018$ ,  $\chi^2=5.556$ ,  $df=1$ )と遺伝子頻度( $P=0.020$ ,  $\chi^2=5.442$ ,  $df=1$ )の両方で相関が見られた。このミスセンス変異に関する精神分裂病罹患のオッズ比は5.318（95%信頼区間1.116から23.651）であった。しかしながら、症例数が少ないため、このミスセンス変異と臨床的要因との間に関連を見いだせなかった。

【結語】これらの結果から、このミスセンス変異が精神分裂病の一亜型の病因に関与している可能性が示唆された。このミスセンス変異と精神分裂病の臨床的特徴や病型との関連を明らかにするため、今後さらに症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【目的】精神分裂病の病因として、ドーパミン過剰だけでなく、セカンドメッセンジャーに関連したシグナル伝達系の機能異常も提唱されている。Go $\alpha$ はGTP結合蛋白（G蛋白）の $\alpha$ サブユニットファミリーの1つであり、主に中枢神経系に発現しており、ドーパミンD2受容体を含むいくつかの神経伝達物質の受容体に共役している。今回の研究で、Go $\alpha$ 遺伝子変異が精神分裂病の病因に関与していると仮説をたて検討した。

【対象】Diagnostic statistical manual of mental disorder,4th edition(DSM-IV)の精神分裂病の診断基準を満たした150名の患者と150名の健常対照者について調べた。大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得て、被験者にはあらかじめ本研究について所定の同意書に基づいて説明し、文書による同意を得た。

認を得て、被験者にはあらかじめ本研究について所定の同意書に基づいて説明し、文書による同意を得た。

【方法】Single strand conformational polymorphism(SSCP)法を用いて、Go $\alpha$ 遺伝子のコーディング領域の遺伝子変異について検索し、精神分裂病とこれらの遺伝子変異との相関について調べた。

【結果】1つのミスセンス変異、エクソン4のATG→ACG(Met129→Thr129)、と2つのサイレント変異が精神分裂病患者で見つかった。Met/Thrのヘテロ型の割合は、患者群では6.7% (150名中10名)、対照群では1.3% (150名中2名)であり、両群ともにThr/Thrのホモ型はなかった。サイレント変異と精神分裂病とは相関が見られなかったが、ミスセンス変異については、遺伝子型 ( $P=0.018$ ,  $\chi^2=5.556$ ,  $df=1$ ) と遺伝子頻度 ( $P=0.020$ ,  $\chi^2=5.442$ ,  $df=1$ ) の両方で相関が見られた。このミスセンス変異に関する精神分裂病罹患のオッズ比は5.318 (95%信頼区間1.116から23.651)であった。しかしながら、症例数が少ないため、このミスセンス変異と臨床的要因との間に関連を見いだせなかった。

【結語】これらの結果から、このミスセンス変異が精神分裂病の一亜型の病因に関与している可能性が示唆された。

以上の研究は、Go $\alpha$ 遺伝子エクソン4のATG→ACG (Met129→Thr129) のミスセンス変異が精神分裂病の一亜型の病因に関係している可能性を示唆したものであり、今後この領域の研究に寄与する点は少なくないと考えられる。よって本研究者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。